UNIVERSITÉ PARIS VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNEE 1972

49

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'Etat)

par

Monsieur Dominique YÈME

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE FORME TUMORALE DE LA MALADIE DE WALDENSTROM

Président : Monsieur le Professeur B. DREYFUS

UNIVERSITÉ PARIS VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNEE 1972

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'Etat)

par

Monsieur Dominique YÈME

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE FORME TUMORALE DE LA MALADIE DE WALDENSTROM

Président : Monsieur le Professeur B. DREYFUS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS...

à qui je dois aujourd'hui de soutenir cette thèse.
En remerciement de ce qu'ils ont été pour moi et de ce qu'ils ont fait pour m'aider au cours de mes études.

A MA FEMME...

avec mon Amour.

A MON FILS...

A TOUS LES MIENS...

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD DREYFUS...

Chef de Service Hématologie de
l'Hôpital Henri Mondor à Créteil

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Nous apprécions tout l'honneur qu'il nous fait et nous le prions de trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES BLATRIX...

Chef de Service de Médecine Générale
de l'Hôpital Intercommunal de Créteil

qui nous a inspiré ce travail.
Nous le remercions de son aide précieuse
et des conseils qu'il nous a donnés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VALENTIN

Ancien Interne de l'Hôpital

Intercommunal de Créteil

Nous le remercions de sa collaboration pour l'élaboration de ce travail et pour ses conseils.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL
qui nous ont reçu comme Externe dans leur Service :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. L. BEAUMONT...

Président de l'Université Paris-Val de Marne
Chef de Service de Médecine Générale
à l'Hôpital Henri Mondor de Créteil

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GERMAIN...

Chef du Service de Chirurgie Générale
de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Y LE QUINTREC...

Chef de Service de Gastro-entérologie
Hôpital Albert Chennevier Créteil

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHRETIEN...

Chef de Service de Pneumo-phtysiologie
Hôpital Intercommunal de Créteil

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAJOUANINE...

Chef de Service de Pédiatrie
Hôpital Intercommunal de Créteil

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. L. PORTHOS...

Chef de la Policlinique de
l'Hôpital Henri Mondor de Créteil

Avec nos remerciements pour
l'enseignement qu'ils nous ont donné.

A MES CAMARADES D'UNIVERSITE

ET EN PARTICULIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. F. GARZARO...

A MADEMOISELLE LODINI...
qui a dactylographié ce travail.
Avec mes remerciements.

C H A P I T R E I

- O -

I. Introduction

II. Observation

/ I- INTRODUCTION /

Depuis qu'en I944 J. Waldenstrom décrivit les premières observations de dysglobulinémies (5I), de nombreuses formes de la maladie de Waldenstrom furent décrites, des localisations tumorales diverses furent signalées, prédominant surtout sur les ganglions, la moelle, la rate, le foie. Toutefois d'autres localisations, plus rares, ont fait l'objet de publications également nombreuses et d'études approfondies.

Notre malade semble faire partie de ces localisations moins fréquentes et l'histoire de sa maladie, avec ses particularités, avec cette erreur de diagnostic au départ, avec cette convergence des examens complémentaires pratiqués, avec cette lente évolution, avec cette régression sous traitement, nous a paru digne d'être écrite et d'être approfondie. Elle nous aura incité à revoir une bonne part de la bibliographie actuelle sur les localisations tumorales de la maladie de Waldenstrom, et à chercher l'explication d'une vitesse de sédimentation continuellement normale alors que l'élévation très sensible de cette vitesse de sédimentation est un des signes cardinaux de cette maladie.

+++

/ II- OBSERVATION /

Monsieur G... est un Homme de 64 ans. Marié, sans enfant, il a longtemps exercé le métier de correcteur-typographe, passant quelques douze heures par jour à la lecture.

Jamais gravement malade, on note toutefois dans ses antécédents, outre les maladies infantiles (rougeole, oreillons), une tuberculose pulmonaire découverte en I954 et traitée en Sanatorium puis chez lui, par les antibiotiques spécifiques, pendant une durée totale de 3 ans. Notons également qu'il est porteur d'une hernie inguinale bilatérale, non opérée, maintenue par appareil de contention.

Le début de ses troubles remonte à I968. A la suite d'une grippe, Monsieur G... se plaint d'un chémosys de l'oeil droit qui l'amène à consulter un Ophtalmologue. Celui-ci note un oedème de la paupière inférieure avec discrète exophtalmie. L'examen clinique est normal, le Fond d'Oeil est normal, et des collyres aux Corticoïdes lui sont prescrits.

Pendant les deux ans qui suivent, la rougeur de l'oeil persiste, sans trop de gène pour le malade. Toutefois, en I969, il est adressé au Service d'Ophtalmologie du Centre Hospitalier Intercommunal de

.../..

Créteil pour complément d'examens. Une Phlébographie est pratiquée : elle n'apporte pas d'élément supplémentaire pour poser un diagnostic. Une artériographie est refusée par le malade. Pendant encore un an et demi notre malade conserve une exophtalmie qui n'évolue pas ou peu.

En Septembre I97I, Monsieur G... se plaint d'une douleur vive de l'oeil droit, accompagnée d'une douleur du genou et de douleurs abdominales. On note alors un gros chémosis de l'oeil droit, occupant toute la conjonctive Bulbaire Inférieure.

Au cours de sa nouvelle hospitalisation en Ophtalmologie, l'examen clinique met en évidence une masse abdominale épigastrique droite pouvant faire évoquer une splénomégalie.

Il est alors transféré dans le Service de Médecine de l'Hôpital de Créteil pour exploration de cette masse abdominale, le II Septembre I97I.

+

L'EXAMEN A L'ENTREE :

On est devant un Homme de 64 ans, fatigué, mais dont l'état général est conservé. Il est apyrétique et pèse 59 Kilos.

D'emblée, on est frappé par l'exophtalmie

.../..

droite donnant au regard une certaine dureté. Cette exophtalmie est évaluée à 24 mm, alors qu'à l'oeil gauche on mesure seulement I6 mm.

Elle est non pulsatile ; elle n'est pas réductible.

Elle s'accompagne d'un important oedème palpébral inférieur droit, recouvrant le haut de la joue sur une hauteur d'environ 25 à 30 mm. Cet oedème est non-inflammatoire.

On note également de très fines télangiectasies au bord palpébral.

Enfin, un volumineux chémosis temporal occupant toute la conjonctive bulbaire inférieure.

Il n'y a pas de tuméfaction palpable.

La sensibilité cutanée est conservée et normale. La sensibilité cornéenne est normale.

Le champ visuel recherché par la méthode du doigt est normal, tant pour l'oeil droit que pour l'oeil gauche.

L'acuité visuelle est conservée, en dehors d'une légère myopie ancienne.

La motilité oculaire est normale. Peut-

.../..

être existe-t-il une légère limitation de l'abduction et de l'adduction de l'oeil droit, mais l'intensité du chémosis en rend difficile l'appréciation.

L'examen Pulmonaire est normal. Il n'existe pas de dyspnée, la respiration n'est pas bruyante. Le murmure vésiculaire est bien perçu dans les deux champs pulmonaires à l'auscultation. Il n'y a ni souffle, ni matité thoracique.

L'examen cardiaque est également normal. les bruits du Coeur sont réguliers, bien frappés. Il n'y a ni souffle, ni bruit de galop.

L'Abdomen est souple dans son ensemble.

Le Foie, légèrement sensible, déborde d'un travers de doigt le rebord costal. Il semble régulier et mousse.

Dans l'hypochondre gauche, on palpe une masse mobile avec la respiration, ferme, légèrement douloureuse.

Elle peut en effet répondre à une splénomégalie. Toutefois la palpation du bord inférieur de cette "grosse rate" est difficilement interprétable. La percussion de cette région n'apporte pas d'argument supplémentaire pour confirmer ou infirmer une splénomégalie possible.

Le reste de l'abdomen est normal.

.../..

Il n'existe pas de contact lombaire.

La palpation profonde des fosses iliaques ne réveille aucune douleur.

Il n'existe pas de circulation veineuse collatérale.

Le toucher rectal est normal ; la prostate est normale.

Les aires ganglionaires sont libres ; il n'existe pas en particulier de ganglion de Troisier.

L'examen des membres inférieurs est normal. Il n'y a pas d'oedème malléollaire, pas de lésions cutanées. Les pouls périphériques sont perçus. Le malade signale quelques petits éléments érythémateux punctiformes, souvent prurigineux.

L'examen Neurologique permet de noter :

. Une force musculaire, segmentaire normale.
. Le tonus musculaire conservé, normal.
. Des réflexes Ostéo-tendineux, partout présents et symétriques, hormis l'achilléen Gauche qui n'est pas retrouvé.
. Le réflexe cutané plantaire est en Flexion à droite et à gauche.
. La sensibilité superficielle est normale. Il n'existe pas de paresthésies.

.../..

L'étude des paires craniennes ne révèle aucun déficit, mis à part une légère hypoacousie prédominant à gauche et datant déjà de quelques années, et les très légers troubles possibles de la mobilité oculaire dont nous parlions plus haut.

AU TOTAL :

L'examen clinique de cet Homme de 64 ans mettait en évidence la présence d'une masse abdominale épigastrique gauche sans caractéristique particulière, d'une exophtalmie unilatérale droite, évoluant depuis presque 4 ans. Aucun antécédent notable, aucun signe pathologique supplémentaire ne pouvait orienter le diagnostic.

Un long bilan biologique fut donc entrepris.

+

.../...

La numération sanguine montre :

3 900 000 Globules rouges
Hématocrite = 39
Hémoglobine = II,5 g/l soit 9I %

4 400 Globules blancs répartis en

Polynucléaires	neutrophiles	48 %
"	éosinophiles	5 %
"	basophiles	0 %
Lymphocytes		42 %
Monocytes		4 %

Le Laboratoire signale I lymphocyte hyperbasophile.

Les plaquettes sont à 2I5 000 par mm3

La vitesse de sédimentation est à :

5 mm à la première heure
20 mm à la deuxième heure
30 mm à la troisième heure
92 mm à la vingt-quatrième heure.

Le temps de saignement et le temps de coagulation sont normaux

L'urée est à 0,25 g/l

La glycémie est à 0,70 g/l

.../..

Le bilan biologique hépatique montre :

Une Bilirubine totale à 3 mg/l

Une Bilirubine directe nulle

Des protides à 97 g/l

Un Mac Lagan à 3 U.V.

Un Popper Suppérieur à IOO (Nle = inférieure à 30)

Un Kunkel Phénol supérieur à IOO (Nle = inférieure ou égale à 40)

Un test de Gros supérieur à 2

Les transaminases sont normales : SGPT 5 Unités
SGOT 5 Unités

Le taux de Prothrombine est à 80 %

Le myélogramme est normal. Le fer Sérique est à 20 Gamma, la saturation de la sidérophiline est à 225 Gamma.

L'électrophorèse découvre l'existence d'un pic monoclonal de grande abondance

Protides à	94 g/l
Albumine	30 %
Alpha I	I %
Alpha 2	4 %
Béta	58 %
Gamma	7 %

L'albuminurie est à 0,I5 g/l. Il n'y a pas d'albumine de Bence Jones.

Devant cette électrophorèse perturbée une immunoélectrophorèse est demandée.

.../..

Par ailleurs, on note que le L.E. Test, le Waler Rose, le test au Latex sont négatifs;de même, un compte d'Addis est normal, les phosphatases acides et alcalines sont normales.

Enfin, un bilan radiologique complet n'apporte aucun renseignement supplémentaire :

La radiographie du crâne et les tomographies des cellules ethmoidales sont normales

Les différents clichés thoraciques ne montrent que les séquelles d'une atteinte tuberculeuse ancienne au niveau du sommet droit

Le Transit Oeso-gastro-duodénal ne montre pas de lésion primitive évidente

Le lavement baryté ne met aucune image pathologique en évidence

L' Urographie Intraveineuse visualise un appareil urinaire intact

Enfin, un squelette complet ne décèle qu'une arthrose cervicale, dorsale basse et lombaire avec ostéophytose. Il n'y a pas d'image lacunaire.

La laparoscopie faite dans le Service apporte le diagnostic

"Le foie, nettement augmenté de volume, surtout au niveau du lobe gauche, est déformé ; en particulier la partie supéro externe du lobe gauche est constituée par une énorme masse dure, de teinte plus claire que le

.../..

reste du foie et qui, à la percussion de la base du thorax, peut donner l'impression d'une grosse rate.

Le reste du foie est de teinte sub-normale mais avec quelques petites taches très discrètes, lenticulaires, très foncées, noires, qui signent la nature mélanique des lésions hépatiques malgré la discrétion des taches et la teinte claire de la masse signalée.

La vésicule est bleutée et subnormale.

Envahissement épiploïque vers la région iliaque gauche sous l'aspect d'une masse polylobée en grappe de raisin dure et de teinte claire, un peu congestive.

En conclusion, il s'agit d'un cancer métastatique du foie avec envahissement épiploïque, de nature mélanique."

Quelques jours plus tard, l'immuno-électrophorèse pratiquée au Laboratoire d'Immunochimie du Centre National de Transfusion Sanguine par le Docteur J.M. FINE, nous apprend qu'il s'agit d'une macroglobulinémie monoclonale de Type Ig M Lambda avec élimination urinaire de chaines légères Lambda.

Il s'agissait donc d'un MELANOSARCOME à point de départ vraisemblablement oculaire, comportant

.../..

une métastase hépatique. Cette localisation hépatique serait à l'origine de la sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale. Pour préciser si cette sécrétion d'immunoglobuline était dûe à la tumeur elle-même ou au stroma réaction, nous avions envisagé, en raison du sombre pronostic, de faire une étude en immunofluorescence du foie lors de l'autopsie.

Toutefois, pour compléter le bilan, on pratique une recherche de mélanurie : elle s'avère négative.

Une scintigraphie hépatique faite à l'aide de colloïde marqué au technétium dans le Service du Professeur P. GALLE à l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, met en évidence deux zones d'hypofixation, l'une située à la partie médiane et externe du lobe droit, l'autre située à la partie droite du lobe gauche.

On entreprendalors une étude isotopique par l'Iodoquine marquée à l'Iode I3I. Cette substance, par sa fixation au niveau tumoral, s'est révélée intéressante pour le diagnostic des mélanomes, quelque soit leur topographie.

L'enregistrement à la gamma caméra, pratiqué au sixième jour après l'administration du vecteur iodé, ne montre pas d'asymétrie entre les deux yeux. En effet, "les comptages à la monosonde donnent des résultats dont la différence ne dépasse par IO % au bout de cinq minutes : Oeil droit ... 56I - Oeil gauche ... 550."

.../..

D'autre part, "les enregistrements obtenus à partir de la région hépatique sont à comparer avec ceux obtenus par la méthode au colloïde marqué au technétium.

La disparité entre les inégalités de fixation des deux types d'isotopes, laisse à penser qu'il n'y a pas de concentration élective de l'Iodoquine marquée au niveau des masses décelables par le technétium."

•

Devant l'absence de mélanurie, et surtout devant la négativité des examens isotopiques, on en vient à douter du diagnostic établi au vu de la laparoscopie, et cela d'autant que nous n'avions pas de foyer primitif choroïdien ou cutané, et que l'évolution depuis environ quatre ans avec une conservation parfaite de l'état général, nous incitait à récuser le diagnostic de Mélanosarcome avec métastase hépatique.

•

Deux examens allaient alors rectifier l'erreur diagnostique :

Tout d'abord une Echographie Orbitaire pratiquée à l'Hôpital des Quinze-Vingts par le Docteur J. POUJOL. Cet examen va révéler :

"Une volumineuse tumeur du cône orbitaire. Echographiquement, elle est du type "sarcome" sans que

.../..

l'on puisse préciser sa nature. On peut éliminer presque sûrement un Kyste et un angiome."

Mais surtout, une seconde laparoscopie, pratiquée dans le Service, par le Docteur FOURES, permet d'infirmer le diagnostic initial.

"Cet examen, pratiqué pour la deuxième fois, a été dirigé tout de suite sur le lobe gauche du Foie.

Les tâches noires lenticulaires ont été retrouvées toujours de la dimension d'une lentille au nombre de deux seulement. Elles ont tout à fait l'aspect d'un grain de beauté posé sur le foie.

La masse hépatique, développée aux dépens de la partie externe du lobe gauche, a été retrouvée et examinée, le Malade étant en décubitus latéral droit.

Cette masse, très grosse, arrondie, forme une espèce de protubérance à la partie externe du lobe gauche et se développe surtout aux dépens de sa face inférieure, remplissant une loge splénique. Son aspect diffère peu du foie normal, un peu granuleuse, voussurée, avec quelques dilatations vasculaires, elle n'a pas l'aspect typique de métastase que l'on avait cru lui voir au premier examen.

En soulevant cette masse avec l'instrument, il a été possible de voir la rate, très postérieure, mais

.../..

volumineuse et congestive.

Présence de quelques gouttes de liquide clair.

En conclusion, les deux tâches lenticulaires vues sur le foie sont-elles de nature mélabique ?... Il ne semble pas que cela soit certain.

Quant à la masse hépatique gauche, il peut s'agir d'une néoplasie primitive et non de métastase."

Au cours de cet examen, une biopsie hépatique est faite. Elle est étudiée au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Intercommunal de Créteil, dans le Service du Docteur LANCRET :

"L'examen histologique montre la présence d'une biopsie hépatique. Il s'agit de tissu hépatique puisqu'on retrouve à l'intérieur quelques fragments des cellules hépatiques indubitables, disloquées, mais où il subsiste une ébauche d'agencement en travées.

Les quelques cellules forment un ilôt entouré par une prolifération très importante de cellules petites à noyau hyperchromatique et à cytoplasme assez peu abondant.

Dans d'autres fragments, on note une sclérose pénicillée, contenant des canalicules biliaires entourés par cette prolifération monomorphe.

.../..

Il ne semble pas s'agir ici d'une métastase ou d'une prolifération d'un mélanome malin. Il semble plutôt s'agir d'une prolifération de type "Lympho-sarcomatose" ou plutôt d'une macro-globulinémie de WALDENSTROM."

Ainsi, il s'agissait probablement d'une Maladie de Waldenstrom atypique, comportant une infiltration lymphocytaire hépatique, et probablement orbitaire, alors que la lymphocytose médullaire était normale.

Toutefois, la normalité de la Vitesse de Sédimentation, contrôlée maintes fois, restait un point à éclaircir. Ce sera l'objet du troisième chapitre de cet ouvrage.

•

Au point de vue Thérapeutique, pendant toute la durée de la recherche diagnostique, soit environ soixante jours, notre Malade n'eut qu'un traitement symptomatique local au niveau de son oeil. Il avait, trois fois par jour, deux gouttes de collyre antibiotique et anti-inflammatoire CORTNEO.

Pendant six jours, au moment des deux laparoscopies, il reçut, à titre de couverture, 2 grammes de TOTAPEN par jour.

.../..

Une fois le diagnostic posé, il fut décidé de donner la priorité à la radiothérapie et non au Chloraminophène.

En Décembre I97I et au début de Janvier 72, notre Malade fut confié au Service de Radiothérapie du Docteur J. RIDREMONT à l'Hôpital Intercommunal de Créteil. Il reçut :

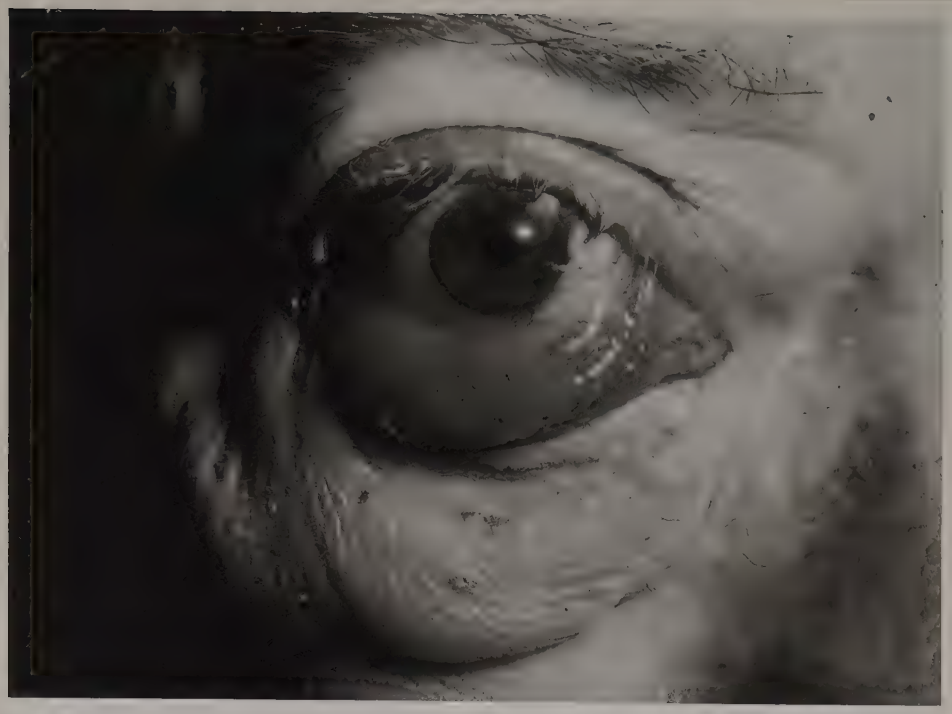
- Sur l'ensemble de sa région orbitaire droite une radiothérapie conventionnelle (I50 kV) qui a permis de distribuer une dose tumorale de 2 000 Rads, dose distribuée à la région rétro-oculaire.

- Sur l'hypochondre gauche, au niveau du lobe gauche du foie, il fut distribué une dose tumorale de I 000 Rads.

Le résultat de cette thérapeutique dépassa toutes les espérances. A la fin de ce traitement radiothérapeutique, une amélioration très sensible pouvait être notée en ce qui concernait la tumeur de l'oeil. Quant à la palpation de l'abdomen, elle mettait en évidence une diminution nette de la masse tumorale antérieurement perçue.

Cette amélioration se fit de plus en plus nette après la sortie du Malade de notre Service, à la fin du mois de Janvier I972. - En Mars I972, lors d'une consultation à l'Hôpital, l'examen clinique de notre

.../..



Aspect de l'oeil au début de la maladie

Aspect de l'oeil après radiothérapie

Malade était absolument négatif.

L'oeil droit était en parfait état ; l'exophtalmie avait entièrement disparu, de même que le chémosis et la conjonctivite. Le Malade signala une amélioration de sa vue "de loin" mais une légère diminution de sa vue "de près". (Il est à noter que le Malade était myope de longue date).

La palpation abdominale était normale. On ne percevait plus aucune masse au niveau de l'hypocondre gauche.

En ce qui concerne le traitement de la Maladie de WALDENSTROM elle-même, il fut décidé de faire des plasmaphérèses. Notre Malade eut une série de dix plasmaphérèses de fin Janvier I972 à Avril I972, à raison d'une par semaine.

Le taux des protides dans le sang fut suivi régulièrement et on assista à une légère diminution et au retour à la normale en Avril avec 79 g/l. L'Hémogramme est resté normal ; la Vitesse de sédimentation est toujours restée inférieure à 5 mm à la première heure.

+++

TABLEAU RECAPITULATIF DES PRINCIPAUX EXAMENS BIOLOGIQUES

	SEP 7I	OCT	NOV	DEC	JAN	FEV	MAR	AVR	MAI	JUN	JUI	SEP
GLOBULES ROUGES (xIO^6)	3,9	3,5	3,6	3,I	2,7	4,3	4,7	4,8	4,8	4,8	4,2	5,I	4,9
GLOBULES BLANCS (xIO^3)	4,4	3,3	3,I	6,6	4,6	5,9	6,3	7,3	IO	4,8	4,2	5,5	4,6
Poli.Neutro (%)	48	53	57	65	8I	57	60	65	59	58	52	54	6I
Poli.Eosino (%)	5	II	8	7	I	3	3	4	5	4	4	2	2
Poli.Baso (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (%)	42	27	3I	23	I2	36	35	30	33	3I	34	26	3I
MONOCYTES (%)	4	9	4	3	6	4	2	I	3	2	3	4	6
PLAQUETTES (xIO^3)	2I5	I35	3IO	235	I75	I85	I75	200	I80	I00	70	I70	I60
VITESSE DE Ière H.	5	7	9	7	8	I	2	2	4	3	I	4	5
SEDIMENTATION 2ème H.	20	25	35	30	25	3	4	6	8	8	5	8	II
PROTIDES (g/l)	97	84	95	94	97	98	84	85	79	78	80	76	78
ELECTROPHORESE													
Albumine	4I	30	3I										
Alpha I (%)	2	I	2										
Alpha 2 (%)	5	4	7										
Beta (%)	45	58	53										
Gamma (%)	7	7	7										
MOELLE													
Série Granul. (%)	72			6I									
Série Rouge (%)	28			I9									
Série Non Myel (%)	0			20									
Lymphocytes	-			20									
TRAITEMENT			RADIO-TH		PLASMAPHERESES					CHLORAMINO			

C H A P I T R E II

- 0 -

A PARTIR DE LA LITTERATURE

I. LES DIFFERENTS MODES DE DECOUVERTE

II - Des signes cliniques

I2 - Des signes biologiques

I3 - Des signes de localisation viscérale

II. LES ETAPES VERS LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

2I - La vitesse de sédimentation

22 - L'électrophorèse

23 - L'immunoélectrophorèse

24 - La biopsie

25 - La ponction médullaire

III. LES TUMEURS ASSOCIEES

3I - Qu'entend-on par "Tumeur sssociée" ?

32 - Les localisations tumorales

33 - L'histologie des tumeurs

34 - Les thèses physiopathologiques

IV. L'EVOLUTION

4I - La lenteur d'évolution

42 - Les différents traitements

I. LES DIFFERENTS MODES DE DECOUVERTE

La lente approche du diagnostic de Maladie de Waldenstrom chez notre Malade, nous a incités à rechercher dans la littérature les différents modes de "découverte" de la maladie et, à partir de ces divers "points d'appel", à voir quel était le cheminement des investigations nécessaires pour arriver au diagnostic.

Depuis les trois premières observations publiées par Waldenstrom en I944 (5I), la littérature s'est vite enrichie de descriptions et de publications de ces dysglobulinémies.

L'apport de l'électrophorèse et surtout de l'immuno-électrophorèse dans le diagnostic de la maladie a fait que bon nombre de Maladies de Waldenstrom ont pu être identifiées, et il semble que, maintenant, ne soient publiées, le plus souvent, que les formes atypiques de la maladie.

Aussi est-il difficile de faire une étude objective des signes de début de cette maladie, en se contentant des cas rapportés dans la littérature.

Toutefois, il semble possible de classer ces très nombreux "points d'appel" en trois groupes :

- Des signes cliniques.
- Des signes biologiques, souvent de découverte fortuite.
- Des signes d'une localisation viscérale.

+++

.../..

II . DES SIGNES CLINIQUES

Bon nombre de malades viennent consulter pour une altération de l'Etat Général. SELLIGMANN et ses Collaborateurs (47), dans une étude portant sur une cinquantaine de cas, estiment à 40 % le nombre de ces malades.

Toutefois, tous les auteurs s'accordent à dire que l'Homme est atteint par cette maladie trois fois plus souvent que la Femme et que l'âge de l'apparition de la macroglobulinémie de Waldenstrom est, dans 70 à 80 % des cas, supérieur à 60 ans.

Il s'agit davantage d'une asthénie, parfois très importante, allant jusqu'à rendre le malade grabattaire (3I) plutôt que d'un amaigrissement, qui est un signe plus rare : IO % de ces cas selon SELLIGMANN et ses Collaborateurs (47).

Parfois l'état général semble conservé et ce sont alors trois autres signes qui deviennent les plus fréquents : des adénopathies, des hémorragies (et tout particulièrement des épistaxis) et des signes oculaires. C'est ce qu'il ressort d'une étude de MC CALLISTER (36) portant sur 3I cas.

.../..

I2 . DES SIGNES BIOLOGIQUES

Les anomalies biologiques sont à la fois des points d'appel et des arguments qui viendront confirmer un diagnostic évoqué sur les signes cliniques.

Beaucoup de "découvertes fortuites" de la Maladie de Waldenstrom ont eu pour point de départ un bilan biologique systématique. Malheureusement, il semble que, dans notre pays, le "bilan de santé" le plus usuel, actuellement ne comporte pas toujours les deux examens simples et essentiels qui permettent d'évoquer fortement le diagnostic de dysgammaglobulinémie : la Vitesse de Sédimentation et l'Electrophorèse.

C'est en effet par ces deux examens que l'on a pu découvrir "fortuitement" et précocement des macroglobulinémies asymptomatiques ou, du moins, "encore" asymptomatiques.

L'augmentation considérable de la Vitesse de Sédimentation est retrouvée dans la presque totalité des observations de la littérature. Dans bien des cas, c'est devant une Vitesse de Sédimentation voisine de IIO mm à la première heure que sont déclenchés les examens plus spécifiques qui mènent au diagnostic.

L'analyse du Sérum par électrophorèse simple, sur papier ou sur acétate de cellulose, est un

.../..

examen facile et relativement rapide à faire. Il permet de mettre en évidence un pic anormal de Gamma Globulines qui signe une dysgammablobulinémie que l'immunoélectrophorèse permettra de préciser et d'identifier.

A côté de ces deux signes principaux, il faut citer la possibilité de voir, au cours de la Numération Formule sanguine, la présence d'hématies en rouleaux, signe qui doit faire évoquer le Waldenstrom, comme cela fut le cas dans une observation de KELLNER et Collaborateurs (31).

Une anémie, une légère hyperlymphocytose peuvent exister, mais ces signes ne peuvent être considérés comme "signes d'appel" en faveur de la macroglobulinémie de Waldenstrom, en raison du nombre important des diagnostics possibles avec ces anomalies de la formule sanguine.

I3 . DES SIGNES CLINIQUES D'UNE LOCALISATION VISCERALE DE LA MALADIE

Ce sont souvent, en effet, les premiers symptomes qui amènent le malade à consulter. Ils se groupent plus ou moins dans un tableau de formation tumorale, et c'est dans le cadre d'une recherche de

.../..

II. LES ETAPES VERS LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

C'est en fait toute la recherche biologique et radiologique menant au diagnostic de Maladie de Waldenstrom qu'il convient de résumer dans ce chapitre, à partir des différentes observations cliniques de la littérature.

•

2I . LA VITESSE DE SEDIMENTATION

C'est, comme nous l'avons vu plus haut, un examen de départ, souvent, qui fait suspecter une anomalie des globulines, toujours, qui oblige à pousser plus avant les investigations.

A lire les observations publiées de malades atteint de Maladie de Waldenstrom, on constate que, pour la presque totalité des cas, une augmentation très importante de la sédimentation à la première heure est significative. Tous les auteurs ne mentionnent pas cet examen lorsqu'ils ne s'attardent pas sur l'observation biologique dans leur ouvrage ; mais, chaque fois que les résultats biologiques des examens nous sont communiqués, les chiffres de Vitesse de Sédimentation sont aux environs de I20 mm à la première heure.

Certains malades ont une Vitesse de Sédimentation de I40 mm à la première heure (3), d'autres, plus rarement, de 75 mm à la première heure, tel ce

.../..

curieux malade de TURNER et Collaborateurs (50).

Mais il faut bien se garder de faire de ce résultat anormalement élevé un argument indispensable ou pathognomonique. On sait les accélérations faciles et fréquentes de cette Vitesse de Sédimentation dans tous les processus infectieux, bien que, dans la plupart des cas, les chiffres soient inférieurs à ceux notés ici.

Enfin, nous le verrons ultérieurement, il est des cas -et notre Malade en est un exemple- où la Vitesse de Sédimentation reste absolument normale, tout au cours de la maladie, voire très basse, à moins de 8 ou IO mm à la première heure.

La Vitesse de Sédimentation est donc une toute première étape vers le diagnostic dont il ne faut pas attendre autre chose qu'un simple argument d'orientation.

22 . L'ELECTROPHORESE

Déjà beaucoup plus spécifique, l'électrophorèse va permettre de mettre en évidence l'anomalie protéique.

C'est l'électrophorèse du sérum qui est le plus souvent pratiquée en premier lieu. En fait, l'étude par électrophorèse doit être faite simultanément sur le

.../..

sérum et sur les urines du malade, afin de mettre en évidence l'anomalie protéique sérique et urinaire qui permet de conclure à l'existence d'une dysglobulinémie monoclonale.

Dans une étude des hyperglobulinémies monoclonales, FINE (23) rappelle que l'électrophorèse du sérum et des urines -préalablement concentrées 20 à 50 fois- permet de mettre en évidence trois éventualités possibles :

- Soit, il existe un constituant anormal, caractérisé par une bande étroite à la fois dans le sérum et dans les urines

- Soit, il existe une dysglobulinémie monclonale uniquement dans le sérum, sans protéinurie de Bence Jones

- Soit, il existe uniquement une protéinurie de Bence Jones et aucune anomalie protéique du sérum, mis à part une forte diminution des gamma globulines.

Dans ces trois cas, la dysglobulinémie monoclonale peut être affirmée.

.../..

23 . L'IMMUNO-ELECTROPHORESE

C'est l'examen spécifique qui affirmera le diagnostic. Tous les auteurs s'accordent à dire que leur diagnostic fut posé au vu des résultats de l'immuno-électrophorèse.

Cet examen consiste à utiliser les réactions immunologiques des immunoglobulines connues pour déceler à quelle famille d'immunoglobuline normale l'anomalie protéique du sérum est antigéniquement liée.

En fait, l'étude de FINE (23) fait apparaître qu'il s'agit, non pas d'un seul examen immuno-électrophorétique, mais de quatre analyses immuno-électrophorétiques comparatives avec un sérum humain normal,

+ l'analyse à l'aide d'un immun sérum, anti-sérum humain total, possédant les anticorps anti gamma-G, anti gamma-A, anti gamma-M,

+ l'analyse à l'aide d'un immun sérum spécifique anti gamma-G et anti gamma-A

+ l'analyse à l'aide d'un immun sérum spécifique anti gamma M

+ l'analyse à l'aide d'un anti sérum Total.

D'analyse en analyse, l'anomalie protéique

.../..

va se préciser et l'Immunochimiste va pouvoir affirmer le type "Gamma-M" de la protéine sérique, éliminant par là-même les diagnostics possibles devant un pic anormal à l'électrophorèse simple.

Il précisera ensuite le type immunochimique de cette gamma globuline anormale en recherchant le type des chaînes légères de la molécule type Kappa ou type Lambda.

C'est donc une longue et patiente série d'analyses qui va mener à la certitude immunochimique de la Maladie de Waldenstrom, en affirmant l'existence d'un taux excessif d'IgM globulines dont les molécules ne comportent qu'un seul type de chaînes légères : Kappa ou Lambda.

24 . LA BIOPSIE

Dans les formes de la Maladie de Waldenstrom comportant un processus tumoral viscéral (celles qui font l'objet de cette étude), l'approche du diagnostic a, dans bien des cas, été faite à partir de la tumeur, élément prédominant du tableau clinique.

Tandis que les investigations biologiques étaient mises en route, bon nombre de malades étaient simultanément explorés pour leur processus tumoral.

.../..

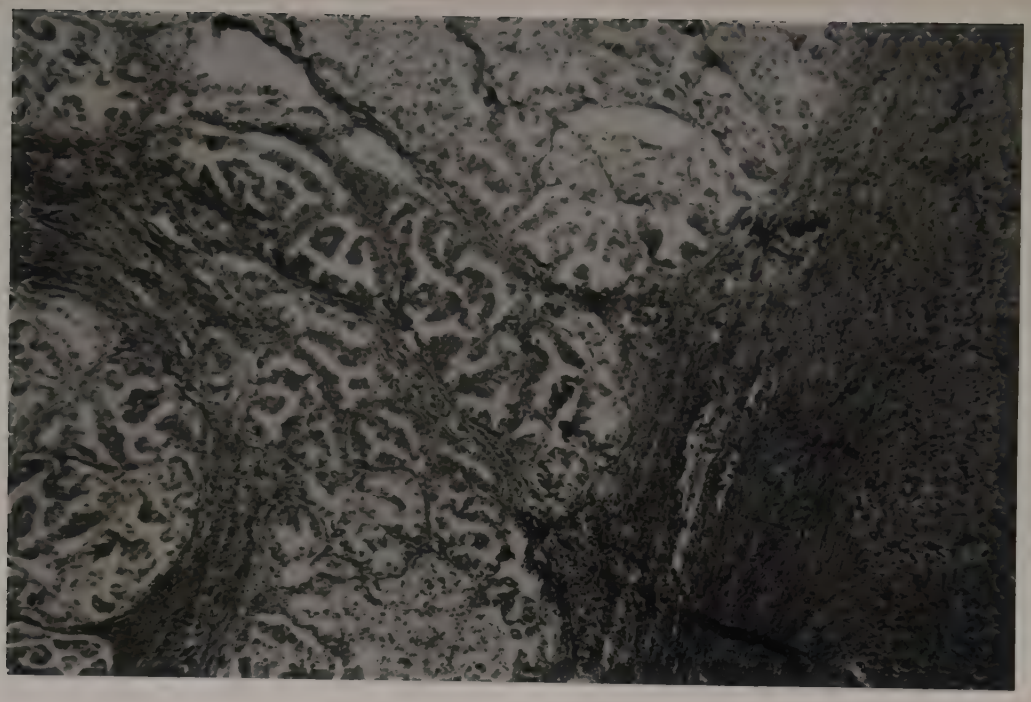
Les examens radiologiques confirmaient alors l'existence d'un processus tumoral. Tel malade de SOLIGNAC et ses Collaborateurs (48) fut considéré au départ comme porteur d'un cancer gastrique. L'intervention exploratrice confirme cette hypothèse et, devant un estomac infiltré du Cardia au Pylore, une simple biopsie est faite.

Tel autre malade de MALLARME et ses Collaborateurs (37) présentant une image lacunaire de la grande courbure gastrique, associée à une opacité pulmonaire du lobe inférieur droit, bénéficie d'une laparoscopie qui confirme l'atteinte néoplasique de l'estomac. Avec un pronostic aussi sombre, l'intervention fut écartée et l'on se contente d'une seule gastroscopie avec biopsie.

De même le malade de TURNER et son Equipe (50) : cet homme présenta successivement une masse tumorale de l'amygdale droite, qui fut biopsiée, des masses tumorales sous cutanées des bras, qui furent également biopsiées, tandis que les examens de laboratoires ne parvenaient pas à affirmer un diagnostic.

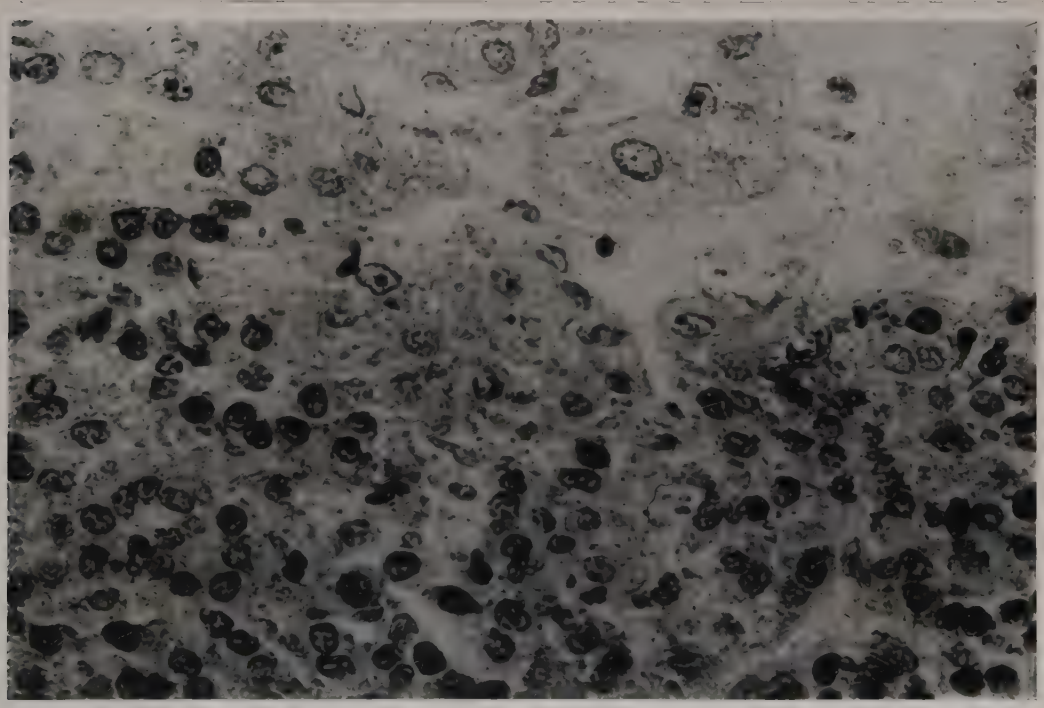
Dans tous les cas, la réponse des Histologistes est identique : les biopsies qu'ils étudient sont le siège d'un envahissement lymphocytaire très important. Il s'agit souvent d'une infiltration de cellules lympho-réticulaires, petites cellules rondes,

.../..



BIOPSIE HEPATIQUE

infiltration massive du foie
persistance de travées hépatiques plus ou moins reconnaissables



BIOPSIE HEPATIQUE AU FORT GROSSISSEMENT

cellules lymphoïdes caractéristiques

mononuclées, à noyau de grande taille, entouré d'un mince cytoplasme. Le Noyau est souvent encoché, la chromatine est fine, irrégulièrement distribuée avec un ou plusieurs nucléoles.

Une telle réponse de l'Histologiste doit être évocatrice. D'abord parce qu'elle ne correspond pas au type de lésion que l'on est en droit d'attendre si l'on suspecte un processus cancéreux, mais, surtout, parce que, remise dans le contexte clinique et surtout biologique, elle prend une toute autre valeur et permet d'affirmer l'existence d'un processus pseudo-tumoral qui évolue parallèlement à la dysglobulinémie.

Nous verrons ultérieurement toute l'importance de l'histologie dans l'étude des prélèvements d'organes atteints par ce processus, lors de l'autopsie des malades et la concordance parfaite des réponses des Anatomopathologistes.

25 . LA PONCTION MEDULLAIRE

Il faut citer enfin la ponction de la moelle comme étape vers le diagnostic de la maladie de Waldenstrom. Malheureusement, à lire les observations de la littérature, il semble qu'une moelle normale ne soit pas exceptionnelle dans le cas des dysglobulinémies de type Gamma M.

.../..

Tous les auteurs ne signalent pas les résultats de cet examen.

Certains, comme KELLNER et ses Collaborateurs (3I) font part de grandes difficultés, voire d'impossibilité, à obtenir un prélèvement suffisamment abondant pour être interprété, échecs signalés ailleurs par SELIGMANN et BASCH (47).

D'autres auteurs insistent sur l'intégrité de la moelle (37 . II . I6).

Cependant, l'anomalie médullaire la plus fréquente est la constatation d'une infiltration lymphoïde polymorphe nette dans une moelle peu riche, voire pauvre.

.....

En conclusion, plus que des preuves formelles, c'est un faisceau de présomptions qui permettra de faire le diagnostic de la Maladie de Waldenstrom, mis à part, bien entendu, l'Immunoélectrophorèse dont le résultat parfois tardif en raison de la complexité des examens qu'elle sous-entend, viendra confirmer l'hypothèse émise, écarter les diagnostics différentiels envisagés et éclairer d'une nouvelle façon les rapports d'une dysprotéinémie de type Ig M et d'une tumeur viscérale

- 0 -

.../..

3. LES TUMEURS ASSOCIEES

3I . QU'ENTEND-ON PAR "TUMEUR ASSOCIEE" ?

Avant d'envisager les différentes localisations d'un processus tumoral observé au cours d'une maladie de Waldenstrom, confirmée biologiquement, il semble nécessaire de définir le terme "Tumeur" et les problèmes posés par l'interférence d'une tumeur et d'une dysglobulinémie type Waldenstrom.

La définition d'une tumeur est difficile à donner avec précision, malgré une certaine évidence apparente. Grâce aux progrès de l'histologie et de l'anatomie pathologique, c'est par l'intermédiaire de ces deux spécialités qu'un essai de définition peut être tenté.

La clinique ne se borne qu'à décrire une lésion visible, une masse palpée ou excisée, une anomalie radiologique ou seulement un trouble de fonctionnement de tel ou tel organe.

L'Histologiste, lui, précise qu'il s'agit d'une prolifération tissulaire anormale, en se fondant sur des données quantitatives (augmentation du nombre de cellules tumorales) et qualitatives (caractères cytologique, topographique des cellules).

.../..

Il s'agit d'un accroissement excessif, sans coordination avec les autres tissus dans lesquels se développent des cellules tumorales et d'une prolifération qui a tendance à persister et à s'accroître.

La différenciation entre "Tumeur bénigne" et "Tumeur maligne" est encore histologique : tandis que la structure de la "Tumeur bénigne" est identique à celle du tissu normal homologue, les "tumeurs malignes" sont formées de cellules qui s'écartent nettement des cellules normales homologues.

Tandis que la "tumeur bénigne" refoule sans les envahir les tissus voisins, la "tumeur maligne" a pour particularité de les envahir, de les détruire parfois, et de donner des métastases.

A partir de cette définition, nous verrons comment intégrer cette forme particulière de tumeur que l'on rencontre au cours d'une maladie de Waldenstrom.

32 . LES LOCALISATIONS TUMORALES

Elles sont nombreuses et fort diverses. Toutefois, il semble possible de distinguer les localisations habituelles des localisations atypiques.

32I- Les localisations habituelles :

Ce sont celles que l'on retrouve dans presque toutes les observations de la littérature.

.../..

Il s'agit avant tout du FOIE.

L'Hépatomégalie est très fréquente. Le plus souvent, elle est homogène, parfois nodulaire. Augmentation de la surface hépatique, palpation du bord inférieur dans l'hypochondre droit. Il s'agit, dans un bon nombre de cas, d'une hépatomégalie douloureuse.

Il s'agit ensuite de la RATE.

La splénomégalie est souvent citée dans les observations. Rarement énorme comme chez le malade de AUBERT et ARROYO (3), il s'agit le plus souvent d'une rate seulement palpable, sans caractère monstrueux.

Viennent ensuite les GANGLIONS.

Bien que très fréquemment envahis par le processus tumoral, comme nous le verrons ultérieurement, les ganglions de gros volume, palpables cliniquement, ne sont pas fréquents. Il s'agit en effet d'une atteinte des ganglions profonds, dans la plupart des cas, atteinte révélée par l'autopsie.

Enfin, certains auteurs citent la MOELLE dans les localisations les plus fréquentes du processus tumoral. Comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent, les observations de la littérature font souvent mention de l'intégrité de la moelle

.../..

chez leurs malades. Pour être objectif, il faut dire que notre recherche s'est portée sur les cas atypiques de Maladie de Waldenstrom, du fait de la présence d'une Tumeur associée, et que, dans ces observations, l'accent est davantage mis sur les caractères de cette tumeur, laissant au second plan les caractères classiques de la maladie.

Comme nous le verrons dans le chapitre consacré aux autopsies, il est vrai que des anomalies médullaires sont assez souvent citées.

?22- Les localisations inhabituelles :

Elles sont multiples et très diverses, comme le montre une intéressante étude américaine faite et publiée par TURNER et FRENKEL (50) en I967. Cette étude portait sur 63 cas de Maladie de Waldenstrom comportant ce qu'ils ont appelé "une masse lymphomateuse".

Leur répartition est la suivante :

Os	I5	Glandes salivaires et lacrymales	2
Plèvre et poumons	I2	Estomac	2
Peau et tissus sous-cutanés	8	Mésentère	2
Cerveau et rétro-bulbaire	7	Tractus respiratoire haut	2
Reins	4	Rectum	I
Foie	3	Rate	I
Rétropéritonéal	3	Testicule	I

.../..

Notre recherche, plus modeste, a porté sur 37 cas publiés sous la rubrique "Maladie de Waldenstrom à localisation..." - Elle diffère quelque peu de celle de TURNER et FRENKEL, probablement parce qu'elle porte sur des cas publiés en raison des problèmes diagnostics qu'ils ont posés, alors que l'étude américaine semble avoir porté sur un grand nombre de cas de maladie de Waldenstrom pour lesquels on a trouvé une localisation tumorale.

Un tableau résume les différentes localisations tumorales que nous avons rencontrées.

- Dans la première colonne figure le numéro de la référence bibliographique.
- La seconde colonne indique le nombre de cas étudiés par les auteurs.
- La troisième colonne indique la localisation ou les localisations cliniques ou paracliniques. Dans cette colonne, les organes cités sont ceux qui ont attiré l'attention du Médecin au sujet d'un malade pour lequel le diagnostic de Waldenstrom avait ou n'avait pas encore été porté. Il s'agit seulement des localisations visibles cliniquement ou découvertes radiologiquement et qui, souvent, ont été à

.../..

l'origine d'erreurs de diagnostic au départ ou d'errement du diagnostic de Waldenstrom.

- Dans la quatrième colonne, nous avons indiqué les organes atteints effectivement par le processus tumoral, une fois les résultats de l'autopsie connus. Enfin, dans cette colonne, nous avons fait également figurer pour l'un ou l'autre des cas, la confirmation de l'atteinte tumorale au cours d'un prélèvement chirurgical ou d'une biopsie faite du vivant du malade.

.../..

TABLEAU RECAPITULATIF

Référ. Biblio	Nbre de cas	Localisation tumorale clinique ou paraclinique	Localisations tumorales découvertes à l'autopsie
49	I	Poumon droit	Poumon droit ; foie
39	I	Poumon	
3	I	Rate	Rate ; foie augmenté de volume, mais normal
25	I	Rein gauche	Reins D et G ; foie ; pancréas ; moelle
8	I	Intestin grêle	
I2	I	Intestin	
I5	I	Estomac	
3I	I	Problème digestif, mais aucune localisation précise	Pancréas ; ganglions ; rate ; moelle
3I	I	Poumons ; intestin grêle	Foie ; rate ; poumons ; reins
7	I	Aucune, mais insuffisance rénale aigüe mortelle	Corticale rénale ; foie ; poumons ; ganglions
37	I	Grande courbure gastrique ; poumon lobe inférieur droit	Gastroscopie : confirmation foie ; rate ; ganglions ; poumons
50	I	Amygdale ; bras ; ganglions ; prostate	Amygdale et bras par biopsie ; poumons ; estomac ; reins ; prostate
II	I	Poumons	Poumons ; foie ; rate ; estomac
5	I	Amygdale	? ?
24	I	Rhino-pharynx	?
24	I	Ganglions uniquement	?
28	8	Intestin grêle	Nodules de l'intestin grêle grêle
I6	I	Aucun	Ganglions ; rate
30	I	Ganglions hilaires ; épanchement pleural	? ?

Référ. Biblio	Nbre de cas	Localisation tumorale clinique ou paraclinique	Localisations tumorales découvertes à l'autopsie
36	2	Epanchement pleural	? ?
36	I	Hépatosplénomégalie	Foie ; rate
36	I	Fundus gastrique	Estomac ; foie ; rate
36	I	Lymphosarcome gastrique	Estomac ; foie
22	3	Poumons	Poumons
46	I	Epanchement pleural	Liquide pleural envahi par lymphoïdes
I2	I	Hypocondre gauche	Ganglions mésentériques ; prostate (adéno-cancer)
2	I	Masse épigastrique	Foie (biopsie)

Plusieurs remarques peuvent être faites à partir de ce tableau.

La sphère disgestive est souvent concernée par le processus tumoral (I7 fois sur 37 cas).

Fréquemment aussi le Poumon (8 fois sur 37).

Tous les appareils et tous les différents types de tissus semblent susceptibles d'être atteints.

Mais surtout, la quatrième colonne de ce tableau est presque toujours beaucoup plus fournie que la troisième colonne. Ce qui veut dire que l'autopsie met en évidence des lésions beaucoup plus étendues que la clinique n'aurait pu le laisser supposer : lorsque le processus tumoral semblait avoir envahi un organe, ou deux, l'Anatomopathologiste signalait l'envahissement de trois ou quatre organes, voire davantage.

Cet envahissement semble s'être fait à bas bruit : il n'est pas fait mention dans les observations des troubles associés au processus tumoral reconnu cliniquement. Le curieux malade de TURNER et FRENKEL, chez qui furent trouvés successivement des localisations amygdaliennes, puis musculaires au bras, puis ganglionnaires au coude, puis prostatiques, ne présentait, semble-t-il, aucun trouble digestif, ni pulmonaire, et cependant l'autopsie devait prouver l'envahissement de ces deux appareils par un processus tumoral strictement identique à celui qui avait envahi l'amygdale, les muscles, les ganglions et la prostate.

.../..

Au total, il semble qu'une localisation tumorale, cliniquement décelée, ne permette pas de dire que, seul, tel organe est atteint, même si aucun signe ne permet de suspecter une autre localisation.

C'est donc à nouveau, vers les Histologistes qu'il faut se tourner pour savoir de quel type de tumeur il s'agit dans ces localisations associées à la Maladie de Waldenstrom.

+++

33 . L'HISTOLOGIE DES TUMEURS

33I- La description histologique :

Il s'agit d'une infiltration néoplasique, dont l'aspect varie finalement peu avec les localisations dans les différents tissus ou organes.

Trois sortes de cellules constituent cette infiltration :

- Des lymphocytes typiques
- Des plasmocytes typiques
- Et, surtout, des cellules particulières ressemblant à des lymphocytes, mais à cytoplasme un peu plus abondant, basophile, possédant un ergastoplasme. Ces cellules semblent caractéristiques de l'infiltration dans la Maladie de Waldenstrom.

Dans les organes hématolymphatiques, cette

.../..

infiltration donne souvent aux préparations un aspect de lymphose chronique mais avec, en plus, la présence de ces cellules lymphoïdes particulières.

Dans les ganglions, les follicules ont souvent disparu.

Dans la rate, l'infiltration est surtout visible dans les cordons de Billroth et autour des artérioles pénicillées.

Dans le foie, l'infiltration se fait surtout au niveau des espaces portes.

LE BEUX et GANTER (32) signalent qu'au niveau du rein il s'agit d'un infiltrat intersticiel, avec quelquefois des lésions tubulaires comparables à celles du myélome multiple.

Les lésions cardiaques sont des infiltrats myocardiques et épicardiques.

Au niveau du poumon, on note une hypertrophie des cloisons alvéolaires, des infiltrations de la sous-muqueuse bronchique, infiltrations discrètes, de type nodulaire ou, au contraire, massives, avec un aspect tumoral.

Au niveau du système nerveux central, ces auteurs signalent l'infiltration cellulaire polymorphe

.../..

par les éléments déjà décrits, de la moelle, des méninges, de l'encéphale, entrainant thromboses, hémorragies cérébrales, cérébroméningées, ventriculaires ou spinales.

•

332- Unanimité des auteurs :

C'est un point qu'il faut souligner. Dans toutes les observations consultées qui donnaient des résultats de l'histologie, la même description des anomalies est faite :

Chaque fois, il s'agit d'une infiltration diffuse dans toute la préparation, s'étendant par plages mal limitées. Rarement, cette infiltration prend un aspect nodulaire (30) (66).

Chaque fois, il s'agit du même type de cellule, bien que différents noms lui soient donnés. Cet éventail de noms attribués à ce type cellulaire est en fait la preuve des difficultés que l'Histologiste éprouve à la classer catégoriquement : "cellules lymphocytaires", "lymphocyte immatures", "cellules lympho plasmocytaires", "lymphoréticulaires", "cellules lymphocyte-like" pour les Anglo-saxons,... souvent deux ou trois de ces termes apparaissent dans les comptes-rendus histologiques.

.../..

Autre caractéristique à signaler : c'est l'aspect identique des anomalies au sein des différents organes atteints par le processus tumoral ; là encore, les auteurs sont unanimes.

Lors de l'autopsie, nous l'avons vu, il est fréquent, voire général, de trouver une atteinte de plusieurs organes, alors que la clinique ne le laissait aucunement prévoir. Chaque fois, l'examen histologique met en évidence un aspect strictement identique des lésions.

+++

34. LES THESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La physiopathologie des formes tumorales de la Maladie de Waldenstrom est loin d'être définie. Les points non éclaircis demeurent nombreux et les auteurs utilisent le conditionnel pour exposer quelques théories pathogéniques.

S'agit-il d'un Cancer coexistant avec une Maladie de Waldenstrom... ?

LE BEUX et GANTER (32) retiennent cette hypothèse selon laquelle il y aurait coexistence chez un même sujet de deux affections malignes, rappelant qu'il n'est pas exclu de voir apparaître, au cours de

.../..

l'évolution d'un cancer avec métastase médullaire, ou par un processus général de stimulation du système réticulo-endothélial, une prolifération mixte, composée de plasmocytes, de lymphocytes et d'histiocytes comparables à celle de la Maladie de Waldentrom, pouvant peut-être déterminer une secrétion de Béta 2 M Globulines. Mais, étant donné l'augmentation isolée de la macro-globuline et son caractère paraprotéinémique, il ne peut s'agir que d'une affection primitive et non secondaire, d'où l'hypothèse d'une coexistence de deux affections malignes.

D'un autre côté, dans la littérature, les auteurs s'accordent à chiffrer à environ IO % l'association Maladie de Waldenstrom et Cancer, mais, dans ce cas, l'histologie de la tumeur n'est pas celle que nous avons décrite. Le malade de CABRERA et Collaborateurs (I2) avait, en plus de ses masses ganglionnaires mésentériques, siège de l'infiltration lymphoïde typique, un adéno-cancer de la prostate.

Il semble s'agir véritablement pour ces IO % de malades, d'une association de deux affections différentes.

S'agit-il d'un lymphosarcome, comportant une réaction dite "paranéoplasique", susceptible de secréter une grande quantité de macrogobulines...?

.../..

C'est une des hypothèses de MALLARME et de ses Collaborateurs (37) qui s'étonnent cependant de voir un syndrome paranéoplasique prendre une telle importance.

S'agit-il d'une Maladie de Waldenstrom, vraie et pure, dans laquelle l'infiltration diffuse deviendrait suffisamment massive et nodulaire au niveau d'un organe, réalisant ainsi une tumeur ou une pseudo-tumeur comme l'envisagent BROCARD et ses Collaborateurs (II), hypothèse émise également par MALLARME... ?

TURNER et ses Collaborateurs, ne prennent pas position, pensant préférable de parler de "macroglobulinémie de Waldenstrom", lorsque la clinique est dominée par les conséquences de la protéine, et de "Lymphome avec macroglobulinémie", lorsque l'évolution clinique est dominée par la tumeur. En revanche, ils posent le problème de savoir où est secrétée la macroglobuline.

A cette question, Mc CALLISTER et ses Collaborateurs (36) répondent en émettant trois hypothèses : il pourrait s'agir :

- d'une production d'une protéine anormale par la cellule néoplasique
- d'une prolifération néoplasique d'une cellule qui primitivement élaborait en

.../..

petite quantité la protéine

. d'une prolifération d'une cellule suivant une mutation somatique avec production en conséquence d'une protéine anormale.

FINE et ses Collaborateurs (24), étudiant chez deux malades différents, porteurs d'une lymphosarcome, une Béta 2 Macroglobulinémie importante, contrastant avec un myélogramme normal, soulignent la différence de ces deux observations avec l'entité clinique de Waldenstrom, et pensent que la sécrétion de la macroglobuline est le fait des cellules tumorales.

La similitude des cellules tumorales découvertes dans les ganglions drainant la tumeur et des cellules du Waldenstrom classique, renforce cette hypothèse.

Enfin, la régression simultanée sous radiothérapie et de la tumeur et de la macroglobulinémie sérique dans un premier temps, puis la généralisation de la tumeur, avec envahissement ganglionnaire et médullaire, contemporaine d'une nouvelle augmentation de la macroglobuline sérique, sont un argument supplémentaire.

L'avis de TURNER et de ses Collaborateurs (50) semble différent : pour eux, la macroglo-

.../..

.../..

buline n'est pas secrétée par les cellules tumorales : dans les masses tumorales de leur malade, ils ne retrouvent pas d'inclusions PAS +, alors qu'elles existent en grand nombre dans la moelle et dans la rate de leur malade. De plus, une étude in-vitro des ribosomes, isolés de la tumeur, semble montrer que ceux-ci ne produiraient pas ou peu de protéines.

Dans notre observation, nous constatons que l'étude en immunofluorescence d'un fragment de foie de notre Malade, prélevé lors de la biopsie hépatique, n'a pas permis de mettre en évidence la production de globuline en quantité anormale au niveau de ce tissu.

Il nous est difficile de prendre position dans le cadre de cette étude. Il semble toutefois que la clinique, et plus encore, l'évolution de ces malades, permettent de séparer ces formes tumorales de la Maladie de Waldenstrom du Cancer dont l'évolution est beaucoup plus brève.

L'association Cancer + Macroglobulinémie de Waldenstrom semble être une entité davantage définie, avec des caractères histologiques précis de la localisation maligne, caractères différents de ceux rencontrés dans les formes tumorales de la Macroglobulinémie qui restent un syndrome à part.

.../..

4. L'EVOLUTION

Deux points semblent intéressants à signaler dans ce chapitre :

- D'une part, la lenteur d'évolution de cette maladie ; le pronostic reste sombre, mais la durée moyenne est relativement longue.

- D'autre part, les différentes possibilités de traitement et leur résultat.

4I . LA LENTEUR D'EVOLUTION

Une statistique sur la durée de vie moyenne semble difficile à faire et ce, pour deux raisons :

- La première est que la Maladie de Waldenstrom atteint souvent l'homme âgé : 70 ans, 80 ans parfois. Elle survient donc sur un organisme déjà fatigué et, bien souvent, la cause exacte de la mort de ces patients est davantage liée à cette usure physiologique qu'à la Macroglobulinémie elle-même ou aux tumeurs associées.

- La deuxième raison est que le début de

.../..

la maladie est toujours antérieur (et parfois de beaucoup) au moment où le diagnostic est posé.

Bon nombre de patients dont l'histoire est publiée dans la littérature, ont été considérés au départ -parfois après de longues recherches-, comme porteurs d'un cancer, qui de l'estomac, qui des poumons, qui du foie... C'est devant la conservation relative de l'état général et surtout devant une durée de vie bien supérieure à celle que l'on était en droit d'attendre avec une telle maladie, que le diagnostic était mis en doute puis révisé.

Ce malade de STRONGE (49), décédé à l'âge de 80 ans, était suivi pour une infiltration pulmonaire depuis... II ans !

L'observation de MALLARME et Collaborateurs (37) est celle d'un homme de 67 ans, porteur d'une tumeur de la grande courbure gastrique découverte lors d'une laparoscopie. Cette tumeur avait été laissée en place en raison d'une opacité concommittante du lobe inférieur du poumon droit, évoquant inévitablement une métastase et rendant le pronostic très sombre. Toutefois, dans les quatre ans qui suivirent cette laparotomie, les auteurs ne notèrent aucune aggravation, mais, au contraire, une conservation de l'état général, une augmentation de l'appétit et une prise de poids, toutes choses qui incitèrent à mettre en doute le diagnostic initial.

.../..

Le malade de TURNER (50) eut une évolution banale de 3 ans sous traitement d'une maladie de Waldenstrom connue, avant de développer différentes tumeurs. Il mourut des suites d'une prostatectomie un an plus tard, alors que, l'autopsie le révéla, la plupart de ses organes et tissus étaient atteints par l'infiltration lymphoïde caractéristique.

Un malade de BROCARD et ses Collaborateurs (II) vit sa maladie évoluer sur 6 ans...

Au total, l'évolution très lente des tumeurs associées à la Macroglobulinémie de Waldenstrom semble être une caractéristique supplémentaire.
La durée de vie semble variable ; elle est, de toute façon, de plusieurs années, bien qu'il soit difficile de préciser davantage.

42 . LE TRAITEMENT

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que les traitements institués en fonction du diagnostic de Macroglobulinémie de Waldenstrom, éliminant ainsi tous les traitements mis en oeuvre avant le diagnostic pour lutter contre un problème carcinologique (éxérèse, chimiothérapie).

La littérature nous permet d'envisager

.../..

trois traitements possibles :

- la Chimiothérapie
- la Radiothérapie
- et les Plasmaphérèses.

42I- La Chimiothérapie :

Elle dispose de plusieurs substances. les résultats sont irréguliers, variables, transitoires, incomplets ou nuls, selon les différentes observations.

Toutefois, une longue et très intéressante étude de Mc CALLISTER et Collaborateurs (36), remarquable de précisions quant au traitement proposé à 3I malades, permet de dégager quelques points :

. La Prednisone et les moutardes azotées permettent des rémissions de durée variable. Les auteurs parlent d'une moyenne de 2I mois. Ces rémissions sont jugées sur la courbe décroissante du taux des macroglobulines et sur la courbe ascendante du taux d'hémoglobine. La durée de rémission est fonction bien souvent de la tolérance de l'organisme à ces agents cytotoxiques.

. Avec la seule Cortisone, les auteurs

.../..

évaluent à I2 mois la durée moyenne des rémissions.

. A côté de ces substances, "règne" le CHLORAMINOPHENE ou Chlorambucil. L'étude de Mc CALLISTER met clairement en évidence la supériorité reconnue par tous les auteurs de cette substance.

La dose d'attaque est de 6 à I2 mg par jour, pour arriver rapidement à la dose d'entretien de 2 à 8 mg par jour.

Les rémissions obtenues ne se comptent plus en mois mais en années. Toutefois cet auteur insiste sur un point : l'arrêt du Chlorambucil, une fois la rémission obtenue, entraine régulièrement une rechute dans les mois suivants. La reprise du traitement au moment de cette rechute ne permet pratiquement jamais d'obtenir une nouvelle rémission aussi complète que la première et, tous les malades chez qui un arrêt du traitement avait été décidé, sont décédés quelques mois plus tard, sans que la reprise du Chlorambucil ait pu les améliorer à nouveau.

Il semble donc indispensable, une fois le traitement commencé, de ne plus l'arrêter, ce qui permet une survie longue. Mc CALLISTER, au moment de la publication de son ouvrage, avait parmi ses malades des survies de 5 ans I/2 sous traitement, sans aucune rechute et en parfait état général (cas I3 de son étude).

.../..

. Il existe peut-être une association "Chlorambucil-Corticoïdes" ou "Chlorambucil-autre agent cytotoxique" dont les résultats sont encore meilleurs, mais le recul suffisant manque pour pouvoir se prononcer.

Enfin, il faut noter que les rémissions sont jugées sur la baisse du taux des globulines circulantes, mais il n'est pas fait allusion, dans cette étude, à une réduction des phénomènes tumoraux existants.

422- La Radiothérapie :

Il s'avère que cette autre forme de thérapeutique est extraordinairement efficace sur les tumeurs associées à la macroglobulinémie.

Tous les auteurs qui mentionnent dans leur observation le traitement proposé à leur malade, signalent les bons résultats de la Radiothérapie.

MALLARME et ses Collaborateurs (37) obtinrent chez leur malade porteur d'une tumeur gastrique et d'opacités pulmonaires, une réduction pratiquement complète des images radiologiques pathologiques après distribution de 3 000 r sur l'estomac, 3 000 r sur le poumon droit et 2 700 r sur le poumon gauche.

.../..

TURNER et ses Collaborateurs (50) traitèrent par Radiothérapie la masse amygdalienne de leur patient (2 200 r) et obtinrent une régression rapide et totale. Lorsque apparurent des masses au niveau des muscles du bras, un traitement au Chlorambucil fut entrepris. Il apporta une amélioration sérologique certaine mais n'eut aucun effet sur les masses tumorales qui ne cédèrent qu'avec une Radiothérapie de 2 000 r.

Les deux cas de Sarcomes avec Macroglobulinémie de Waldenstrom publiés par FINE et ses Collaborateurs (24) bénéficièrent également de Radiothérapie, ce qui entraina une régression presque totale des tumeurs.

Notre cas, enfin, confirme cette notion. La distribution de 2 000 r sur la région orbitaire de notre Malade permit d'observer en quelques semaines la disparition totale de la tumeur et I 000 r distribués sur le lobe gauche du foie firent fondre complètement la tumeur qui existait.

Il s'avère donc que les tumeurs apparaissant dans le cadre d'une Maladie de Waldenstrom, soient particulièrement sensibles à la radiothérapie conventionnelle (I50 ou 200 KV). Elles "fondent" totalement et rapidement. Cette forme de Thérapeutique semble appelée à un grand développement dans cette

.../..

maladie et contribuent à améliorer très sensiblement le pronostic.

423- Les Plasmaphérèses :

C'est une autre forme de lutte contre cette maladie. Elles ont pour but de combattre l'augmentation des macroglobulines sériques, mais aussi d'éviter les complications dûes à la grande quantité de macroglobulines circulantes. Elles permettent de diminuer notablement l'hyperviscosité du sérum. Elles luttent contre l'hyper volémie et ses complications pulmonaires.

Ce traitement consiste à soustraire le plasma du malade en lui réinjectant ses globules rouges. Ceci a l'inconvénient de nécessiter des ponctions veineuses et des transfusions répétées en moyenne toutes les semaines et, surtout, une infrastructure hospitalière importante avec un équipement pour séparer sur place par centrifugation plasma et globules.

Certes, il peut s'agir d'un traitement instauré lors des complications d'une Maladie de Waldenstrom, mais il semble justifié d'utiliser ce mode de traitement avant l'apparition de ces complication, à titre préventif.

.../..

424- Quel mode de traitement choisir ? :

La réponse à une telle question est variable selon les écoles. Toutefois, en ce qui concerne plus spécialement les formes tumorales de la maladie -dont nous nous sommes davantage occupés-, les excellents résultats de la Radiothérapie conventionnelle autorisent à penser que ce traitement doit être mis en oeuvre au plus vite, une fois le diagnostic fait.

A lui seul, ce traitement semble insuffisant pour enrayer le cours de la Maladie. Il semble donc justifiable de lui adjoindre un traitement à visée "anti-macroglobulines circulantes".

En ce qui nous concerne, il nous a semblé préférable d'utiliser d'abord le principe des plasmaphérèses de manière à obtenir un taux raisonnable de globulines circulantes et éviter par là, les complications possibles.

Ce n'est qu'après un traitement suffisamment prolongé de ce type, que nous avons institué le traitement au Chloraminophène, sur un individu qui avait recouvré un bon état général et qui semble dans les meilleures conditions possiblespour supporter ce dernier type de traitement, sachant qu'une surveillance régulière doit être faite du nombre de ses globules blancs et de ses plaquettes, sachant aussi qu'il faudrait que ce traitement ne soit pas suspendu, si l'on veut obtenir le meilleur résultat possible.

+++

.../..

C H A P I T R E III

- O -

L'APPORT DE NOTRE CAS

I. LA LOCALISATION OCULAIRE

II. LA VITESSE DE SEDIMENTATION

III. LES LIMITES DE NOTRE CAS

Après cette revue de la littérature, il s'avère que l'histoire de notre Malade vient parfaitement s'inscrire dans le cadre des formes tumorales de la Maladie de Waldenstrom.

Avant d'entreprendre cette étude, nous avions le sentiment d'avoir à faire à un syndrome peu courant, voire rare. La littérature nous apprend que de telles formes ne sont pas exceptionnelles, bien que, cela est certain, les formes atypiques de la Maladie de Waldenstrom soient plus facilement publiées que les formes normales, sans localisation tumorale.

Toutefois, nous insisterons sur deux points de notre observation qui nous paraissent dignes d'attirer l'attention :

- La localisation oculaire
- et la normalité de la Vitesse de Sédimentation.

.../..

I. LA LOCALISATION OCULAIRE

Sur les 37 cas que nous avons étudiés, nous n'avons jamais rencontré une localisation oculaire de la tumeur accompagnant la Maladie de Waldenstrom. De même TURNER et FRANKEL (50), dans leur étude portant sur 63 cas, n'ont pas cité de localisation oculaire.

Notre Patient était porteur d'une tumeur oculaire... L'échographie a précisé qu'il s'agissait d'une tumeur du cône orbitaire, sans pouvoir définir davantage la localisation exacte. Mais les résultats de cet examen ont montré qu'il s'agissait vraisemblablement d'un sarcome, éliminant d'une manière pratiquement certaine un kyste ou un angiome.

Un certain nombre d'observations publiées signalent des anomalies ophtalmologiques ; mais il s'agit essentiellement d'anomalies du "fond d'oeil", comme il est fréquent de les rencontrer au cours d'une Macroglobulinémie de Waldenstrom. Les vaisseaux sont tortueux, et on note une constriction intermittente des veines de la rétine, en des points autres que ceux des croisements artério-veineux. Plus souvent que l'oédème papillaire, sont décrits des exsudats légers ou des hémorragies rétiniennes.

.../..

Il faut insister sur le fait que notre Patient a toujours conservé un "fond d'oeil" strictement normal. La vision en elle-même n'a jamais été modifiée, et la motilité oculaire est restée, même au plus fort de la tumeur oculaire, pratiquement normale.

Enfin, il convient d'insister sur la régression totale, rapide et spectaculaire de la tumeur sous radiothérapie.

- O -

2. LA VITESSE DE SEDIMENTATION

C'est le second point curieux de cette observation. Il est à l'origine des difficultés que nous avons eues à orienter le diagnostic au départ.

Alors que, pratiquement dans toutes les observations, la Vitesse de Sédimentation dépasse les IOO mm à la première heure, celle de notre Malade est toujours restée inférieure à IO mm à la première heure.

Une fois le diagnostic posé grâce à d'autres investigations, nous nous sommes intéressés à ce problème.

.../..

Dans un premier temps, nous avons effectué une mesure de cette vitesse de sédimentation à trois températures différentes : 4 °C,- 22 °C (la température habituelle des examens de ce type) - et 37 °C.

Le tableau I donne les résultats de cette étude :

	Ière heure	2ème heure	3ème heure
à 4 °C	2 mm	9 mm	62 mm
à 22 °C	I0 mm	29 mm	I25 mm
à 37 °C	II0 mm	I25 mm	I33 mm

TABLEAU I

Pour confirmer ces résultats, nous avons étudié, comparativement, à 37 °C, la Vitesse de Sédimentation de notre Malade et celle d'un témoin (tableau II) :

	Ière heure	2ème heure	
à 37 °C	I30 mm	I39 mm	Malade
à 37 °C	I3 mm	3I mm	Témoin

TABLEAU II

.../..

On s'aperçoit ainsi qu'à la température du corps (37 °C) on retrouve l'élévation caractéristique de la Vitesse de Sédimentation, alors qu'elle est masquée lors de l'examen fait dans les conditions habituelles, à la température du Laboratoire.

-.-

Parallèlement, une étude de la viscosité sanguine de notre Malade fut faite, à trois températures différentes. Les résultats sont peu significatifs (tableau III) et difficiles à interpréter :

	viscosité
à 4 °C	I9
à 22 °C	I6
à 37 °C	I5

TABLEAU III

-.-

Enfin, une étude du plasma de notre Malade fut faite, comparativement au plasma d'un Témoin.

Elle consista, en un premier temps, à séparer les hématies du plasma, chez notre Malade et chez un Témoin ; puis, dans un deuxième temps, à remettre les hématies du Malade en suspension (en

.../..

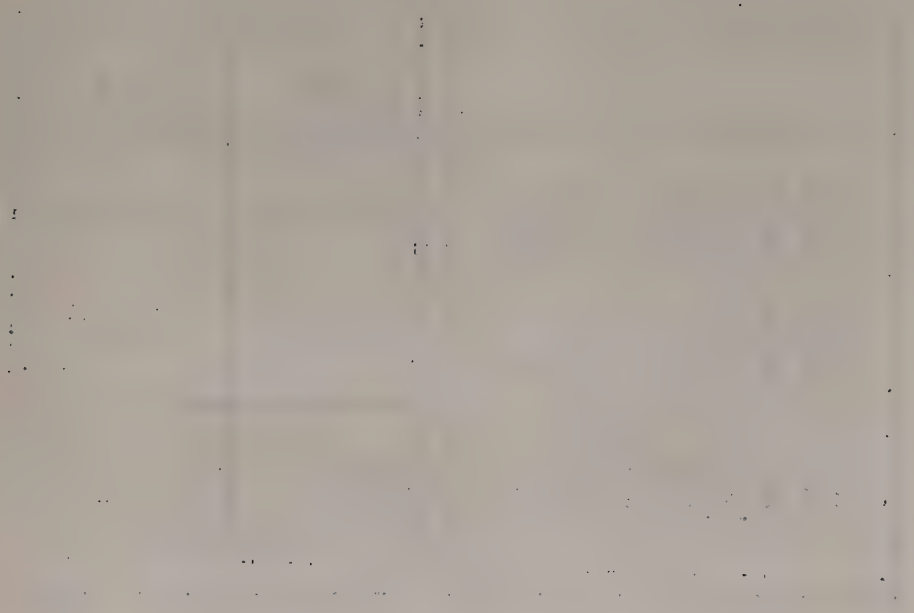
tenant compte de l'hématocrite du Malade), dans un mélange de plasma du Témoin et du Malade, en proportions définies. Les résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous (tableau IV) ;

	Ière heure	2ème heure
25 % plasma Malade 75 % plasma Témoin	65 mm	II3 mm
50 % plasma Malade 50 % plasma Témoin	I05 mm	I20 mm
75 % plasma Malade 25 % plasma Témoin	I27	/

TABLEAU IV

Cette étude permit de confirmer l'anomalie particulière du plasma de notre Malade. L'hématocrite étant respecté, la présence d'une fraction de plus en plus grande du plasma de notre Patient fait apparaître une élévation de plus en plus forte de la Vitesse de Sédimentation.

L'explication de ces différents résultats est peu aisée.



La paraprotéine IgM de notre Malade entre, sans doute, dans le cadre des "cryoglobulines". Toutefois cette prise de position est discutable.

En effet, REVOL et CREYSSEL* désignent sous le nom de Cryoglobulinémie "un syndrome caractérisé par la présence dans le sérum d'une protéine (immunoglobuline dans presque tous les cas) qui a la propriété de précipiter par le simple refroidissement et de se redissoudre par le réchauffement ultérieur".

Si l'on s'en tient à cette définition purement physico-chimique, notre protéine n'est pas une cryoglobuline car, à aucun moment, nous n'avons observé de précipitation à 4 °C et de redissolution à chaud.

En revanche, les mêmes auteurs signalent la fréquence des cryoglobulines dans la Maladie de Waldenstrom (30 %), ce qui nous incite à évoquer cette hypothèse chez notre Malade. Ils signalent, d'autre part, "l'influence variable, suivant la température, des cryoglobulines sur la Vitesse de Sédimentation qui, très lente à froid, redevient normale, voire accélérée, à la température du Laboratoire".

Il semblerait donc que notre Malade possède une cryoglobuline "atypique" qui ne précipiterait pas à froid, mais qui influencerait seulement la viscosité et la Vitesse de Sédimentation à des températures basses.

+++

* L. REVOL & R. CREYSSEL : Manifestations cliniques des cryoglobulinémies Rev. Prat. 1968 18 N° II 1717-1724 où l'on trouvera une importante Bibliographie sur ce sujet.

.../..

3. LES LIMITES DE NOTRE CAS

Avant de conclure, il convient, pour être objectif, d'attirer l'attention sur les limites et les imprécisions de notre observation.

Elles sont dûes - et le Clinicien ne peut que s'en réjouir- à l'amélioration rapide et à l'excellent état général de notre Malade.

Certes, des explorations plus poussées de la tumeur rétro-orbitaire auraient pu être proposées, mais elles n'ont pu être imposées à cet Homme, malgré sa coopération exceptionnelle et son désir de voir l'équipe médicale, à laquelle il s'était pleinement confié, aboutir dans ses recherches.

Certes, une troisième laparoscopie, avec une biopsie nouvelle aurait pu nous apporter davantage de renseignements sur la régression de la tumeur du foie après radiothérapie, mais, pour les mêmes raisons, cet examen n'a pas été pratiqué.

Enfin, il manque dans cette observation un compte-rendu détaillé d'une autopsie, qui nous apprendrait sans doute qu'il existe une infiltration lymphoïde dans un certain nombre de viscères, comme

.../..

nous l'avons noté tout au long des observations de la littérature.

La Radiothérapie, les Plasmaphérèses répétées et le Chloraminophène sont, finalement, les responsables de ces limites et de ces imprécisions !.. Nous nous en réjouissons, même si cette observation doit en paraître un peu incomplète.

La lente évolution de ces formes tumorales de la Maladie de Waldenstrom, nous autorise à penser qu'il faudra attendre encore quelques années (cinq... dix... plus, peut-être...) avant de reprendre ce dossier pour le compléter.....

.../..

RESUME - CONCLUSION

L'étude que nous venons de faire fut entreprise à propos d'un malade de notre Service qui, par le caractère atypique de ses symptomes, posa quelques problèmes de diagnostic d'une forme tumorale de la Maladie de Waldenstrom.

Une lecture des observations semblables publiées dans la littérature nous permit de dégager les principaux signes cliniques de ces formes tumorales, de découvrir la grande variété des localisations de ces tumeurs dans le cadre d'une dysglobulinémie de type Waldenstrom et de recenser les différentes hypothèses physiopathologiques de cette affection.

La remarquable amélioration de l'état de notre Malade, grâce à la radiothérapie, nous incita à recenser les différents traitements possibles de cette affection, et l'amélioration ou la survie qu'ils sont susceptibles d'assurer.

Enfin, la constante normalité de la Vitesse de Sédimentation nous intrigua et les résultats de quelques recherches entreprises pour l'expliquer sont relatés.

-.-

.../..

Notre Malade, âgé de 64 ans, sans autre passé pathologique notable qu'une tuberculose pulmonaire ancienne, traitée et guérie, fut amené à consulter, il y a quatre ans, un ophtalmologiste pour chémosys de l'oeil droit.

Pratiquement insensible à une corticothérapie locale, cette affection évolua très lentement pendant trois ans.

Brutalement, l'oeil droit devint douloureux et, au cours d'un examen général, une masse abdominale épigastrique est découverte. Cette masse, d'étiologie inconnue, pouvant faire évoquer une splénomégalie, est à l'origine du long bilan dont va bénéficier ce Malade.

Malgré les grosses modifications de l'aspect de l'orbite, l'acuité visuelle est conservée, les mouvements du globe oculaire sont pratiquement normaux et le fond d'oeil est intact.

L'examen clinique de cet Homme est strictement normal, en dehors de cette masse abdominale qui pose l'indication d'une laparoscopie.

Cet examen révèle que la masse palpée

.../..

est une tumeur hépatique et, en raison d'un piqueté noirâtre à sa surface, on peut évoquer le diagnostic de Mélanosarcome.

Simultanément, l'électrophorèse découvre l'existence d'un pic étroit au niveau des Béta Globulines de l'ancienne nomenclature. Les protides totaux sont augmentés (94 g/l). L'immunoélectrophorèse nous apprendra quelques jours plus tard qu'il s'agit d'une dysglobulinémie de type Béta 2 M de l'ancienne nomenclature, soit de type Ig M dans la nomenclature internationale de l'O.M.S. - Cet examen nous précisera le type exact de la globuline anormale.

Les explorations radiologiques ne révèlent aucune anomalie du squelette.

Le myélogramme reste dans les limites de la normale.

Dans le même temps, une exploration échographique de l'oeil droit révèle qu'il s'agit d'une tumeur du cône orbitaire et précise qu'elle est -echographiquement- probablement du type sarcome.

La longue évolution et la conservation de l'état général font douter du diagnostic de Mélanosarcome oculaire avec métastase hépatique.

.../..

Une étude isotopique à l'iodoquine marqué vient confirmer ces doutes, en démontrant l'absence de fixation importante de ce produit radio-actif au niveau de l'oeil et du foie.

Une deuxième laparoscopie vient rectifier le diagnostic, grâce à la biopsie hépatique qui l'accompagne.

Celle-ci montre une infiltration diffuse, de type lymphoïde, semblable à celle de la Maladie de Waldenstrom.

Le diagnostic pouvait alors être fait : il s'agissait d'une Maladie de Waldenstrom, immunologiquement définie, comportant deux tumeurs, l'une oculaire, l'autre hépatique, cette dernière étant histologiquement confirmée.

Pour la thérapeutique, priorité fut donnée à la Radiothérapie qui entraina une régression surprenante, rapide et totale des deux foyers tumoraux. La dysglobulinémie fut simultanément enrayée par des plasmaphérèses répétées, qui eurent pour effet de faire diminuer notablement le taux des immunoglobulines anormales. - Une fois l'amélioration obtenue, le Malade fut mis au chloraminophène.

Surveillé régulièrement, l'état actuel de ce Malade est strictement normal, tant sur le plan clinique que biologique.

..../..

La revue des formes tumorales de cette maladie, publiées dans la littérature, nous permet de constater la grande variété des modes de découverte de l'affection.

Parfois ce sont des signes cliniques isolés, plus souvent une anomalie biologique et en particulier l'augmentation très sensible de la Vitesse de Sédimentation. Fréquemment enfin, des signes directement et uniquement en rapport avec la localisation tumorale, ce qui a pour conséquence de mal orienter le diagnostic au départ, comme ce fut le cas pour notre Malade.

En ce qui concerne la Maladie de Waldenstron elle-même, la confirmation du diagnostic est surtout faite par l'électrophorèse perturbée qui incite aussitôt à faire une immunoélectrophorèse qui, seule, apporte la preuve de la Macroglobulinémie.

La ponction médullaire ne semble pas être un argument capital dans le diagnostic. Bon nombre des auteurs signalent soit l'impossibilité de tirer quelque enseignement du myélogramme, soit l'intégrité absolue de cet examen.

Pour ce qui est des tumeurs, la confirma-

.../..

tion est faite par la biopsie et l'étude histologique. Celle-ci semble caractéristique par l'uniformité d'aspect des lésions. L'infiltration diffuse, de type lymphoïde, est citée par tous les auteurs, malgré les variations de noms attribués à ces cellules particulières, voisines, mais différentes des lymphocytes, variations qui témoignent de la difficulté que les différents auteurs ont à les classer catégoriquement.

Ce qui est remarquable également est l'unanimité des auteurs pour dire que l'infiltration lymphoïde caractéristique touche non seulement les organes macroscopiquement et cliniquement atteints par la tumeur, mais aussi un grand nombre d'autres viscères non suspectés du vivant des malades, comme le prouvent les autopsies qui sont relatées dans la littérature.

Les localisations tumorales sont très diverses. Un tableau résume celles des 37 cas sur lesquels notre étude a porté. Tous les tissus semblent susceptibles d'être atteints. Toutefois, l'appareil digestif est le plus fréquemment concerné ; vient ensuite l'appareil pulmonaire.

L'atteinte du foie et de la rate est très fréquente, si ce n'est constante, c'est la raison qui nous fait classer l'atteinte de ces deux viscères dans les localisations habituelles.

En revanche, les doubles localisations sont rares. Du moins au niveau de la clinique ou de la radiologie car, nous l'avons vu, l'autopsie met en évidence l'atteinte de nombreux organes en plus de ceux suspectés.

Les thèses physiopathologiques sont nombreuses. Certains auteurs parlent de deux affections malignes distinctes chez un même malade. D'autres envisagent la dysglobulinémie comme une réaction paranéoplasique, associée à une tumeur de type lymphosarcome. D'autres enfin, estiment qu'il s'agit uniquement d'une Maladie de Waldenstrom, dont l'infiltration diffuse prendrait suffisamment d'importance dans tel ou tel organe pour réaliser une tumeur ou "pseudo-tumeur".

Prendre position dans le simple cadre de cette étude est difficile. Il semble toutefois que la clinique et l'évolution des cas étudiés soient davantage en faveur de cette dernière hypothèse où l'infiltration lymphoïde devient très importante, au point de réaliser une pseudo-tumeur au sein de tel ou tel organe. L'évolution de cette forme semble être un argument supplémentaire : la durée de vie moyenne est bien supérieure à celle des tumeurs malignes habituelles.

Trois traitements principaux sont discutés : la Radiothérapie et ses remarquables résultats, les Plasmaphérèses et l'amélioration biologique qu'elles entrainent et la Chimiothérapie, essentiellement le Chloraminophène dont l'utilisation semble s'imposer, dans la mesure où le traitement est bien supporté par

.../..

le patient et, surtout, administré de manière continue.

Il semble préférable d'utiliser ces trois thérapeutiques successivement.

La revue de la littérature démontre que les tumeurs de ce type sont extraordinairement sensibles à la radiothérapie. Les résultats obtenus chez notre Malade sont tout-à-fait en accord avec cette affirmation. Il semble donc bénéfique de commencer le traitement par la Radiothérapie, de le poursuivre par les plasmaphérèses puis de prendre le relai chez un patient nettement amélioré par ces deux traitements, avec l'administration continue de Chloraminophène.

En plus de cette grande radiosensibilité, notre observation présentait deux autres aspects originaux :

. La localisation oculaire, dont nous n'avons pas retrouvé d'exemple dans la littérature. Il faut insister sur le fait que les atteintes oculaires de la Maladie de Waldenstrom sont fréquentes, mais portent sur l'aspect du fond d'oeil, alors que notre Malade avait un fond d'oeil d'aspect normal et que la localisation tumorale était rétro-oculaire.

. La normalité de la Vitesse de Sédimentation,

.../..

fait rarement cité, constitue le deuxième aspect original de notre observation. Cette anomalie nous incita à explorer davantage cette mesure et nous permit de découvrir qu'à la température de 37 °C la sédimentation de la première heure était élevée dans les proportions habituellement rencontrées dans le cadre d'une Maladie de Waldenstrom, alors qu'elle était inférieure à IO mm à la température habituelle de 22 °C où est fait cet examen. Sans que nous ayons pu le mettre parfaitement en évidence, ce phénomène est sans doute en rapport avec la présence de cryoglobulines.

Enfin, il est fait mention des limites de notre observation, dûes essentiellement à l'amélioration clinique de notre Malade.

Malgré une excellente collaboration de sa part et une pleine confiance en l'Equipe médicale à laquelle il s'était confié, il nous était difficile de lui faire subir davantage d'examens pour notre seule recherche. C'est pour cette raison (et pour cause...) qu'il manque à ce travail un important chapitre : celui de l'autopsie... Le Clinicien ne pourra que s'en réjouir.

Il faudra la verser au dossier par la suite. Mais, en l'état actuel de nos connaissances, et si l'on s'en réfère à la littérature, il semble que ce chapitre ne soit à envisager avant quelques années...

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera une bibliographie complète avant I960 dans les volumes :

MICHON P. & STREIFF F.

Macroglobulinémie de Waldenstrom MASSON Edit.

OLMER J. ; MURATORE R. & DENIZET D.

Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines MASSON Ed.

I. ACKERMAN A.L.

The ocular manifestations of Waldenstrom's Macroglobulinemia and its treatment

Arch. Opht. 67 70I I962

2. ALAMI S.Y. ; BOUMAN R.O. ; REESE M.H. & PACE G.J.

Extranodal Lymphosarcome of the left liver lobe with paraproteinemia

Arch. Intren. Med. I969 I23 I 64-68

3. AUBERT L. & ARROYO H.

Maladie de Waldenstrom à forme hypersplénomégalique

Marseille Med. I968 I05 4 377-379

4. AUBERT L. ; DETOLLE P. & SORS Ch.

Les localisations broncho-pulmonaires de la Maladie de Waldenstrom

Bul. Mem. Soc. Med. Hop. Paris I962 II3 5 360-372

5. BALMES A. ; DAUVERCHAIN J. ; ROBINET M. ; EMGERGER J-M. ; MANDIN A. ; OTHONIEL J. & DUBOIS J-B.

Dysglobulinémie monoclonale et cancer de l'amygdale

Concours Med. I970 92 37 6637-6640

6. BASCH

A propos de 42 cas de Macroglobulinémie de Waldenstrom

Thèse Paris I966

7. BASTIN P. ; PETROVER M. ; SELIGMAN M. ; DANON F. ; WAJCNER C. & LEGRAIN M.

Insuffisance rénale aigüe mortelle compliquant une maladie de Waldenstrom avec cryoglobulinémie

Bul. Mem. Soc. Med. Hop. Paris I967 II8 3 259-272

8. BENVENUTO G.

Para-Waldenstrom syndrome with malignant intestinal neoplasme

Riforma Med. I965 79 365-367

9. BONERA F.

Considerazioni su due casi di malatia di Waldenstrom - Rassegna di clinica terapia e sienze affini

Torino I960 36 3I4-322

IO. BOTHIER F. ; MOREL P. ; CREYSSEL R. ; REVOL L. & CROIZAT F.

Considérations cliniques et biologiques à propos de 20 observations de macroglobulinémie

Sang I960 3I 5 405-4I4

II. BROCARD H. ; THOYER G. ; LISSAC J. ; Mme BOUVIER L-M. & AVRAM J-C.

Maladie de Waldenstrom à localisation pulmonaire prédominante

Bul. Mem. Soc. Med. Paris I966 II7 6 559-573

I2 CABRERA A. ; DE LA PAVA S. & PICKREN J. W

Localisations intestinales de la Maladie de Waldenstrom

Arch. Int. Med. I964 II4 3 399-407

I3. CACHIN M. ; ROUSSELET F. ; CUYET-ROUSSET P. & COTCOS V.

Macroglobulinémie de Waldenstrom à forme pleurale. Apparition retardée du syndrome biologique

La Presse Méd. I963 7I 44 2083-2086

I4. CALDERON H I. ; VILLAROUIDE G. & LOSADA A.

Gammaglobulinémie et diagnostic du Cancer

Prensa. Med. Argent. I96I 48 33 2336-2340

I5. CATTAN P. ; VESIN P. ; BONNET J-L. & HIVET M.

Macroglobulinémie de Waldenstrom et ulcération gastrique

Pres. Med. I959 67 26 I068-I07I

I6. CAULIE R. & DEBACKER M.

A propos d'un cas particulier de macroglobulinémie de Waldenstrom

Act. Clin. Belg. I964 I9 3 I77-I82

I7. DE REN G. ; WAYOFF M. ; GPILLAT J-P. & SIMON A.

Infiltration lymphomateuse maligne des voies aéro digestives supérieures et Macroglobulinémie de Waldenstrom

Ann. Oto-Laryng. I960 77 I2 878-90I

I8. DIEBOLD J. ; ZITTOUN R. ; FINE J-M. ; TRICOT G. ; CAMILLERI J-P. ; SIMON ; ALCALAY M. & BOUSSER J.

Syndrome prolifératif avec production de macroglobuline Igm purement Intra Cell.

Nouv. Rev. Franç. Hémato. I97I II 3 429-433

I9. DONDERS P.C. ; DEHOF J-W & BAARS H.

Clinical demonstrations ophtalmological phenomena in Waldenstrom's disease

Ophtalmologica I958 I35 324

20. DREYFUS B. ; NEMNA A. ; SAMARCQ P-R. & FRANCOIS P.

Etude cytologique de la maladie de Waldenstrom

Sang I960 3I 387

2I. DUTCHER T.F. & FAHEY J-L.

Histopathology of the Waldenstrom's Macroglobulinemia

J. Nat. Cancer Inst. I959 22 887-9I7

22. FIERE H.

Thèse Bosc Frères Lyon I957

23. FINE J.M.

Diagnostic biochimique et immunochimique du myélome et de la Maladie de Waldenstrom

Rev. Prat. I968 I8 II I665-I674

24. FINE J.M. ; ENNUYER A. ; HELARY J. & RIDREMONT J.

Deux cas de sarcomes avec macroglobulinémie

Nouv. Rev. Franç. Hémato. I964 4 3 375-382

25. FRESSINAUD L. ; TONON J. ; DELHUMEAU A. ; GARDAIS J. ; ROGNON L-M. & SIMARD Cl.

Localisation périnale pseudo-tumorale de la Maladie de Waldenstrom

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris I968 II9 3 325-333

26. FUGERSON W.B. ; BACHMANN L.B. & O'TOOLE W.F.

Infiltration "plasmocytoid cells" dans les poumons, mais aussi dans d'autres organes

Amer. Rev. Res. Dis. 88 689 I963

27. GILBERT K.E. & COLL.

Waldenstrom's disease with unusual extramedullary tumor formation

Blut I964 IO 393-40I

28. HERMANS P.E. ; KENNETH A.; HUINZENGA ; HOFFMAN H.N. ; BROWN A.L. ; & MARKOWITZ H.

Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of small intestine

Amer. Journ. Med. I966 40 I 78-79

29. HOBBS J.R.

Brit. Med. J. I967 3 699

.../..

30. KAPPELER R. ; KREBS A. & RIVA G.

Macroglobulinémie de Waldenstrom

Schweiz. Med. Wschr. I957 87 I246

3I. KELLNER R. ; OTTO Sz . PUH K. & KOVECS G.

Two cases of Waldenstrom's syndrome

Haematologia I968 2 4 37I-380

32. LE BEUX Y. & GANTER P.

Etudes histologiques et cytologiques de la Maladie de Waldenstrom

Ann. Anat. Path. Paris I963 8 377-4I6

33. LEMENAGER J. ; POUSSELOT J. ; PELLET M. & LANIECE M.

Macroglobulinémie de Waldenstrom avec localisation médiastino-pulmonaire

J. Franç. Med. Chir. Thor. I963 I7 6 625-634

34. LUSTMAN F. ; STOEFFELS DE SAINT GEAORGES A. ; ANDICHVILI D. ; KOULISCHER L. & DEMOL H.

Macroglobulinémie de Waldenstrom

Acta Clinica Belgica I968 23 2 67-96

35. MACKAY I.R. ; TAFT L.I. & WOODS E.F.

Clinical features and pathogenesis of Macroglobulinemia

Brit. M.J. I957 I 56I

36. Mc CALLISTER B.D. ; BAYRD E.D. ; HARRISON E.G. & Mc CUSKIN W.F.

Primary macroglobulinemia. Review with a report on 3I cases and notes on the value of continuous chlorambucil therapy

Amer. Journ. Med. I967 43 3 394-434

37. MALLARME J. ; DEBRAY C. ; HARTMANN L. ; ROBERT P-E. ; MARCHE Mme C. ; PIARD A. & CHEMALY A.

Maladie de Waldenstrom à localisation purement gastrique et pulmonaire

Presse Med. I967 75 I4 70I-704

.../..

38. HOACH A.S.

Ned. T. Geneesk I956 I00 388I

39. OETTGEN H.F. & QUITTMANN K. .

Infiltration péribronchique dans la Maladie de Waldenstrom

Frankf Z. Path. 67 599 I956

40. OLMER J. ; MONGIN M. ; MARATRE R. & DENIZET D.

Etude de sept cas personnels de macroglobulinémie de Waldenstrom

Sang I960 3I 5 4I5-440

4I. PELLETIER J.

Etude clinique et biologique de 29 cas de Macroglobulinémie

Thèse Paris I963 455 I0I pages

42. RAUBER G. ; MARTIN M-E. & MACHNOT C.

Maladie de Waldenstrom : études spéciales de manifestations viscérables

Ann. Anat. Path. Paris I963 8 I59 I94

43. SAMARCQ P.R.

Anatomie pathologique de la Maladie de Waldenstrom

Sang I960 3I 473-489

44. SCHAUB F.

Présence simultanée de la macroglobulinémie de Waldenstrom et de tumeurs malignes

Schweiz. Med. Wschr. I953 83 52 I256-I257

45. SCHAUMANN M.

Schweiz. Z. Allg. Path. I954 I7 25

46. SCHUR P.H. & APPEL L.

N. Y. St. J. Med. I96I 6I 243I

47. SELIGMANN M. & BASCH A.

Macroglobulinémie de Waldenstrom

Revue Prat. I968 I8 II I695-I708

48. SOLIGNAC H. ; CASTANY J. ; BARTHELEMY Y. ; DESMONTS Th. & LIAUTIER N.

Macroglobulinémie de Waldenstrom ; localisation gastrique pseudo-tumorale

Nouv. Pres. Med. I972 I II 729-732

49. STRONGE POUL

Waldenstrom's macroglobulinemia

Acta Med. Scand. I969 I85 83-87

50. TUPNER A., WOOD & FRANKEL P.E.

An unusual case of macroglobulinemia

Arch. Inter. Med. I967 II9 6 63I-637

5I. WALDENSTROM J.

Incipient myelomatosia or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia

Acta Med. Scand. I944 II7-2I6

52. WALDENSTROM J.

Zwei interessante syndrome mit hyperglobulinemia

Schweiz Med. Wschr. I948 78 927

53. WALDENSTROM J.

Macroglobulinemia - VIe Congrès Européen Hemat Copenhague Août 57
Analyse dans : Presse Med. I957 65 I9I3

- 0-0 -

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET.

VU

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de CRETEIL

M. RAPIN

VU

Le Président de Thèse